

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

153

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

François, Bernard BERTRAND

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Interne de l'Hôpital de Nanterre

Né le 29 Avril 1931, à PARIS-7°

Présentée et soutenue publiquement le

CONSIDERATIONS

SUR LES COMPLICATIONS ARTERIELLES
ET PULMONAIRES DU DIABETE SUCRE

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8. Rue Casimir Delavigne

PARIS - VI°

1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1962

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

François, Bernard BERTRAND
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Interne de l'Hôpital de Nanterre
Né le 29 Avril 1931 à PARIS(7ème)

--

Présentée et soutenue publiquement
le

--

CONSIDERATIONS SUR LES COMPLICATIONS
ARTERIELLES ET PULMONAIRES DU
DIABETE SUCRE

--

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

--

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1962



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BUL-
LIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C),
DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P),
LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M),
MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H),
MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAIL-
LIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHET (C),
SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
(Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirur- gicales (Hôtel-Dieu	PATEL
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
	CORDIER (G)
	LORTAT-JACOB
	LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovascu- laire (Broussais)	de GAUDART d'ALLAINES (F)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (E. Mal)	LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)

Gérontologie	BOURLIERE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GARCIN (R)
(Cochin	BROUET
(Cochin	JUSTIN-BESANCON(L)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Broussais	SOULIE (P)
(Pitié	DREYFUS (G)
(St-Antoine	KOURILSKY (R)
(Boucicaut	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nu- trition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID
Cliniques (Baudelocque	LACOMME (M)
obstétricales (Port-Royal	VARANGOT
(Foch	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.	LEPAGE
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire	TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	de SEZE
Histologie	VERNE (J)

	MM.
Hygiène des collectivités (ch. à t.pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ
Pathologie et thép.générales	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (I)
Physiologie (ch. à t. pers.)	PARROT
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	LEGER
Thérapeutique	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	(CABROL (C) COUINAUD (C) OLIVIER (G) GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr.s.ch.
Anatomie pathologique	BUSSER (F) GOUYGOU (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G) NEVOT (A) pr.s.ch.
Bactériologie	BARBIER (P) CHRISTOL (D) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	DESGREZ (P) pr.s.ch. POLONOVSKI (J) m.conf. SCHAPIRA (G) pr.t.p.
Carcinologie	DENOIX (P) MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)

	MM.
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G) (DAUSSET (J) (COUJARD (R) pr.s.ch. (MAROIS (M) (RACADOT (J) (CORNET (A) (BOYER (J) pr.s.ch. (CORRE-HURST (Mme L) (BASTIN (R) (DUPONT (V) (DEROBERT (L) pr.s.ch. (HADENGUE (A) (FOURNIER (E) (GUENIOT (M) (ALBAHARY (C). (LHERMITTE (F) (GRANJON (A) (HERVET (E) (LE LORIER (G) (MORIN (P) (MUSSET (R) (ROBEY (M) (THOYER-ROZAT (J) (BREGEAT (P) (SARAUX (H) (DUDET (R) (RAMADIER (J) (DEBAIN (J) (BRUMPT (L.C) pr.s.ch. (CHABAUD (A) (BARCAT (J) (BINET (J.P.) (CAUCHOIX (J) (CHATELIN (C.L) (DUBOST (Ch) (DUBOST (Cl) (FAUREL (J) (FLABEAU (F) (GERMAIN (A) (LOYGUE (J) (MERCADIER (PERROTIN (J) (ROBERT (H) (THOMERET (G) (SCHNEIDER (J)
Histologie	
Hydrologie	
Hygiène	
Maladies infectieuses	
Médecine légale	
Médecine du travail	
Neurologie	
Obstétrique	
Ophtalmologie	
Orthopédie	
Oto-rhino-laryngologie	
Parasitologie	
Pathologie chirurgicale	
Pathologie exotique	

	MM.
Pathologie expérimentale	(CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	LOEPER (J)
Pathologie expérimentale	(MAURICE (J)
	PLAS (F)
	(RICHT (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	BOUR (H)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CASTAIGNE (P) m.conf.
Pathologie médicale	CATINAT (J)
	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	FREZAL (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (C)
	NICK (J)
	PEQUIGNOT (H)m.conf.
	ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	JOSEPH (R)
Pédiatrie-Puériculture	MANDE (R)
	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)
Pharmacologie	LEVY (Melle J)pr.s.ch.
	BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L)m.conf.
Pneumo-ptisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
	(CERNEA (F)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	(GRELLIET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	(ABOULKER (P)		(GRASSET (J)
	(AMELINE (A)	Clinique	(MAYER (M)
	(HUGUIER (J)	obstétricale	(RAVINA (J)
Clinique	(OLIVIER (C)	Clinique	(DESVIGNES (P)
chirurg.	(PADOVANI (P)	ophtalmol.	(OFFRET (G)
	(POILLEUX (F)	Clinique	
	(ROUX (M)	oto-rhino-	(MADURO (R)
	(VERNE (J.M.)	laryng.	
	(HAGUENEAU (J)	Clinique	
	pr.s.ch.	pédiatrique	(LAPLANE (R)
Clinique	(DOMART (A)	et puéricul-	
médicale	(PERRAULT (M)	ture	
	(RAMBERT (P)	Clinique	(BARUK (H)
	(THIEFFRY (S)	psychiatrique	
		Clinique	(KUSS (R)
		urologique	

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr.s.ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H)
	Melle CHAINTREUIL (G)
	Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque	M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de ma Mère,

A mon Père,

A ma Femme,

Et à ma Fille,

A mon Frère,

A ma Famille, à tous les Miens.

A mon Président de Thèse,

Monsieur le Professeur L. de GENNES,

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de
Paris,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui a bien voulu me faire
le très grand honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse.

Ma respectueuse reconnaissance.

A mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le Docteur Raoul MONOD,

Monsieur le Professeur H. MONDOR,

Monsieur le Professeur SENEQUE,

Monsieur le Docteur de GRACIANSKY,

Monsieur le Docteur MORIN,

Monsieur le Professeur BENARD,

Monsieur le Professeur ALAJOUANINE.

A Monsieur le Professeur MONDOR,

En témoignage de reconnaissance pour l'accueil qu'il nous a réservé dans son service.

A mes Maîtres d'Internat à l'Hôpital
de Nanterre,

Monsieur le Docteur M. ISELIN,

En souvenir de deux années d'Internat,

Avec toute notre reconnaissance.

Monsieur le Docteur GUILLEMIN,

Qui nous a accueilli
dans son service avec
tant de bienveillance.

CONSIDERATIONS SUR LES COMPLICATIONS
ARTERIELLES ET PULMONAIRES DU
DIABETE SUCRE

-:-

AVANT-PROPOS

-:-

Depuis l'emploi de plus en plus répandu de l'insulinothérapie, grâce à des préparations retard de mieux en mieux adaptées, la mortalité par acidose est tombée très bas. L'espérance de vie des diabétiques a évidemment augmenté de façon considérable et, corollaire inéluctable, cette longévité accrue permet le développement de lésions dégénératives qui, à plus ou moins bref délai entraîneront la mort.

Tous les buts du thérapeute tendent à empêcher d'éclorre les complications ou tout au moins de retarder leur apparition. Enfin, quand elles seront présentes, le rôle du médecin sera de lutter contre elles, mais dans ce domaine comme en tant d'autres, la prévention des complications constitue l'objectif essentiel du traitement, mais il faut bien avouer que l'on ne dispose actuellement d'aucun moyen radicalement efficace pour réaliser cet objectif.

Dans l'état actuel de nos connaissances, la prévention doit s'appuyer moins sur des considérations pathogéniques encore obscures et incertaines que sur une parfaite connaissance des conditions d'apparition de ces complications dégénératives.

Dans ces conditions, il nous a paru intéressant d'étudier ici deux des principales complications du diabète sucré et, dans le cadre de chacune d'elles, de soulever les principaux problèmes et de tenter de rapporter les solutions adoptées par la majorité des auteurs pour chacune d'elles.

LES COMPLICATIONS ARTERIELLES DU DIABETE SUCRE

-:--

Pour des raisons qui demeurent encore obscures, le diabète sucré, maladie se manifestant essentiellement par la présence de troubles insensibles de l'assimilation des glucides, et quelquefois des lipides et des protides, entraîne l'apparition de lésions artérielles.

Ces artérites diabétiques sont connues depuis longtemps et ces dernières années, les auteurs américains les ont mises au premier plan en étudiant les coronarites qui chez les diabétiques exercent de véritables ravages.

Toutes les lésions artérielles présentent des caractères communs. Elles touchent surtout les artères de moyen et petit calibre. Ce sont des endo-mésartérites frappant surtout l'endartère et la mésentère. Elles aboutissent, et c'est là leur caractère dominant, à une considérable surcharge en cholestérol et en calcium (média calcose de Rathery et Dubrow).

Les lésions artérielles ne sont oblitérantes qu'au niveau des terminaisons artérielles. En effet, elles laissent en amont un pertuis perméable. Ces artérites diabétiques sont moins spasmogènes que les artérites d'autres origines.

La pathogénie des artérites diabétiques n'est pas encore clairement élucidée. Autrefois, on a émis l'hypothèse - qui ne résiste pas à l'examen des faits - que le sucre en excès dans le sang créerait une sorte d'irritation de la paroi artérielle. Mais les complications artérielles s'observent plus communément chez des petits diabétiques dont l'hyperglycémie reste modérée, que

chez les diabétiques les plus graves avec hyperglycémie particulièrement accusée.

Il semble que les complications artérielles soient plus fréquentes dans le diabète mal contrôlé. L'hypercholestérolémie, de l'avis de nombreux auteurs, joue un rôle certain. On retrouve d'ailleurs à peu près le même pourcentage d'artéritiques et de sujets présentant une hypercholestérolémie (environ 85 pour cent). Enfin, on est frappé par l'importance des dépôts de cholestérol dans l'épaisseur des tuniques des artères altérées. En fait, il n'existe aucune preuve que cette précipitation de cholestérol soit la cause des lésions artéritiques et non un simple dépôt dans les lésions déjà constituées.

Certains auteurs ont fait jouer un rôle important aux altérations physiques du plasma. GOFMANN, MACHEBOEUF avaient mis en évidence de grosses molécules lipido-protidiques dans le sérum des sujets artéritiques.

Un facteur nouveau a été mis en cause : l'insulinothérapie. L'Ecole de Bucarest, J. PAVEL, Ch. CEANSU, PIRNILSCU, VASILESCU, CIOCAR, particulièrement, ont consacré des travaux à ce sujet.

Ils estiment que si l'athéromatose est très fréquente au cours du diabète, l'absence d'association constante de ces deux affections suggère l'existence de troubles métaboliques particuliers à chacune d'elles, soit primitifs, en fonction du type du diabète, soit secondaires, dus par exemple à un certain type de traitement antidiabétique. D'autre part, les deux voies de la glycolyse, la voie Emden-Meyernoff et le shunt pentose-phosphate ont des rapports différents avec le métabolisme lipidique et il semble que la seconde soit plus importante au cours de la

synthèse des graisses et surtout du cholestérol.

La prédominance de l'une ou de l'autre de ces deux voies de la glycolyse pourrait ainsi constituer un facteur décisif de la présence ou de l'absence de l'artérite diabétique.

Il est en effet caractéristique de constater que depuis l'ère insulinique, le nombre des complications vasculaires, chez les diabétiques, a considérablement augmenté. Ce fait a été mis en relation avec l'augmentation de durée de vie des diabétiques traités. L'importance de la durée de la vie est certaine si l'on admet qu'une longue latence est nécessaire à la transformation des troubles métaboliques en lésions morphologiques cliniques. Cette explication ne suffit pas en ce qui concerne le diabète. En effet, la fréquence de l'arthéromatose est, selon les observations cliniques, dix fois plus grande chez les diabétiques. En outre, en raison de l'interrelation des divers métabolismes, on devrait constater que la découverte de l'insuline et de la compensation insulinique du diabète ont rendu l'athéromatose plus rare, ce qui n'est pas le cas.

Bien au contraire, tant les observations cliniques que les recherches expérimentales démontrent l'effet nocif de l'insuline en ce qui concerne les complications artérielles du diabète. Il a même été conclu qu'il était préférable d'éviter l'insuline, dans la mesure bien sûr où cela s'avérerait possible, dans la rétinite, l'angor, l'athéromatose cérébrale.

DONZELOT et KAUFMANN ont montré que les animaux porteurs d'un diabète expérimental n'ont de lésions athéromateuses que s'ils sont soumis aux injections d'insuline.

DUFF et Mac MILLAN, d'après des expériences analogues, observent le développement de lésions athéromateuses chez les animaux porteurs d'un diabète alloxanique, que si ces animaux ont été soumis à l'insulinothérapie.

A partir de ces données, J. PAVEL et collaborateurs pensent que le diabète est une affection athérogène chez l'homme mais que, d'autre part, l'insuline, facteur de compensation du diabète, n'empêche pas et même favorise dans une certaine mesure l'éclosion de l'athéromatose chez l'homme ou chez l'animal. A partir des mêmes données, MOSCOVICI et d'autres auteurs, pensent que le diabète et l'athéromatose sont dus à des facteurs indépendants. L'indépendance étiopathogénique de ces deux affections est possible parce que le diabète alloxanique ainsi que l'hyperglycémie provoquée par des perfusions prolongées de glucose, ne sont pas athérogènes. Toutefois, les fluctuations importantes de la glycémie en tant qu'expression de perturbation de l'équilibre endocrine ont été incriminés parmi les facteurs vaso-nocifs.

Les auteurs cités se sont proposés de vérifier, par la méthode statistique, si le rôle nocif de l'insuline vis à vis des artères peut être accepté chez l'homme, surtout après traitement prolongé. Leur étude porte sur six mille malades examinés au Centre Antidiabétique de Bucarest entre 1939 et 1956. Rapportons ici les résultats qu'ils ont obtenus :

a / parmi les six mille diabétiques étudiés, il y avait six cent trente trois cas présentant des signes subjectifs et oscillométriques d'artérite des membres inférieurs.

Parmi trois mille quatre cent douze malades ayant reçu de l'insuline 13.44 pour cent présentaient

une artérite et, parmi deux mille cinq cent quatre vingt huit malades sans traitement insulinaire, 6,77 pour cent seulement présentaient une artérite des membres inférieurs. Il apparaît donc une fréquence double de cas d'artérite après insulinothérapie.

b / le nombre de cas d'artérite par rapport à la dose d'insuline reçue, augmente proportionnellement à l'augmentation de la dose d'insuline reçue. Par contre, les doses assez fortes (40 à 50 U.I. par vingt quatre heures) paraissent entraîner une diminution relative de la fréquence de l'artérite, ce qui peut être attribué au temps de survie plus réduit de ce groupe composé de malades plus atteints. L'analyse statistique de 1929 cas de diabétiques décédés entre 1939 et 1956 montre que la survie après l'installation du diabète est plus courte dans les cas graves nécessitant des doses importantes d'insuline et qu'elle est plus grande dans les cas bénins nécessitant des doses plus faibles d'insuline.

Le paradoxe de la survie, apparemment réduite chez les malades non insulinisés, s'explique par le fait que le diabète léger survient en moyenne dix ans plus tard que le diabète sévère. Il existe un parallélisme entre la fréquence de l'artérite et la dose d'insuline administrée.

c / pour tenter de discerner le rôle de l'insuline de celui des troubles métaboliques dus au diabète, les auteurs ont comparé l'incidence de l'artérite chez les diabétiques traités et chez ceux qui n'ont pas reçu d'insuline en tenant compte de l'ancienneté du diabète.

Ils concluent que l'action athérogène en relation avec les troubles métaboliques du diabète non corrigé à l'insuline ne semble pas augmenter avec l'ancienneté du diabète. Par contre, la courbe d'incidence de l'artérite augmente

chez les diabétiques insulínisés parallèlement à l'ancienneté du diabète, c'est à dire l'ancienneté du traitement insulínique.

d / pour dissocier l'action artériotrope de l'insuline du facteur âge, les auteurs ont analysé le pourcentage de cas d'artérites diabétiques chez des malades qui ont de l'insuline et chez ceux qui n'ont pas reçu d'insuline, en fonction de l'âge. Il résulte de ceci que :

- . le nombre des artérites, tant chez les malades insulínisés que chez les non insulínisés augmente avec l'âge.

- . l'incidence des artérites, plus grande chez les malades insulínisés que chez les non insulínisés est, en outre, plus précoce de dix ans, par comparaison avec les diabétiques non insulínisés.

- . tandis que, chez les diabétiques non insulínisés la courbe d'incidence des artérites diabétiques diminue sensiblement après quarante et un ans, chez les malades insulínisés, elle se maintient très haut.

Il serait toutefois prématuré de lier trop vite l'artérite diabétique à l'insulinothérapie étant donné qu'existent des artérites qui précèdent ou surviennent au moment de la découverte du diabète. Cette survenue d'artérites précédant ou accompagnant le diabète pose le problème de l'existence possible d'un facteur génétique particulier conditionnant l'apparition préférentielle de l'artérite chez certains diabétiques indépendamment du traitement insulínique ultérieur.

Pour résoudre ce problème, les auteurs ont confronté l'incidence des artérites tant chez les insulínisés que chez les non insulínisés porteurs d'un diabète héréditaire ou acquis.

La fréquence de l'artérite chez les diabétiques héréditaires insulínisés est plus grande (18,56 pour cent) que la fréquence globale des artérites observées chez les diabétiques insulínisés (13,44 pour cent). Ceci suggère l'existence possible d'un facteur métabolique artérogénique dans le diabète héréditaire que l'administration d'insuline serait en mesure de mettre en évidence.

Ainsi, il semble que l'augmentation du taux d'artérite chez les diabétiques, attribuée en général aux troubles métaboliques propres au diabète et à la prolongation du temps de vie dans un traitement insulínique corresponde à un mécanisme assez complexe.

On a incriminé les troubles du métabolisme lipidique, dont l'obésité est une traduction clinique essentielle, dans l'étiologie de l'artérite diabétique. Les auteurs ont essayé de dégager le rôle de l'insuline et celui de l'obésité dans l'apparition de l'artérite.

L'artérite existe en proportions sensiblement égales chez les diabétiques obèses non insulínisés (5,9 pour cent) ou non obèses (6,09 pour cent). Par contre, si l'on considère les diabétiques insulínisés, l'artérite est plus fréquente chez les obèses (14,68 pour cent) que chez ceux qui ont toujours eu un poids normal (10,62 pour cent). Enfin, en général, la fréquence de l'artérite va de pair avec le taux d'insuline administré. Les résultats paraissent écarter le rôle de l'obésité isolée dans l'athéromatose.

D'autre part, tout comme dans le diabète héréditaire, l'action athérogène de l'insuline est plus évidente chez les obèses. Puisque l'obésité ne constitue pas par elle-même un facteur artério-nocif évident, l'effet athérogène de l'insuline chez les obèses ne peut être

attribué à l'adipogénèse insulinique. Il dépendrait plutôt du mode d'administration de l'insuline qui ne correspondrait pas à la voie physiologique suivie par l'insuline endogène.

L'administration parentérale ne permet pas à l'organisme de contrôler la distribution de l'insuline selon les besoins, comme pour l'insuline endogène. De même, l'insuline administrée par voie parentérale ne subit pas, dans un premier temps, l'influence du foie, auquel elle doit une importante partie de son action et qui contient, en outre, l'insulinase, enzyme inactivant de l'insuliné et de son excès. On peut donc supposer que l'action artéro-nocive de l'insuline est due aux effets de son mode d'administration.

Dans ces circonstances, l'insuline exogène déclencherait un stress hypophyso-cortico-surrénal qui provoquerait la mobilisation des graisses de dépôt. L'effet lipopexique direct de l'insuline au niveau de la paroi vasculaire contribuerait à l'effet vaso-nocif.

L'administration, répétée et prolongée d'insuline est également susceptible de modifier la proportion des différentes fractions lipidiques de dépôts graisseux.

FELTS et collaborateurs ont montré que l'insuline stimulait surtout la voie pentose-phosphate de la glycolyse. Or, cette voie du catabolisme glucidique favorise la synthèse du cholestérol.

Dans ces conditions, au cours du stress, les lipides mobilisés ont une stabilité réduite dans le sérum, due à la prédominance du cholestérol et des acides gras saturés qui sont d'autant plus nocifs que la synthèse hépatique des phospholipides est réduite. Ainsi, insuline et obésité agissent de manière synergique pour favoriser l'apparition de l'artérite diabétique.

En ce qui concerne l'obésité, VAGUE insiste sur le fait que la prédisposition à l'athéromatose des obèses n'est pas équivalente, mais dépend du type d'obésité et notamment du type androïde. La configuration endocrinienne spécifique du type androïde confère à l'obésité des particularités concernant la mobilité et peut être la structure des graisses. Ces particularités peuvent elles-mêmes conditionner l'apparition de l'athérogénèse.

Pour confirmer l'importance du type de l'obésité comme facteur athérogène dans le diabète, J. PAVEL et collaborateurs ont vérifié l'incidence de l'artérite chez les diabétiques en fonction de l'activité endocrinienne spécifique du sexe, de la présence ou de l'absence de l'obésité, en admettant que le type d'obésité concorde généralement avec le sexe.

Le résultat de cette confrontation montre que d'une part la prépondérance de l'artérite chez l'homme et d'autre part confirme que le rôle de l'obésité dans l'athérogénèse dépend de l'activité endocrine spécifique au sexe masculin. Ainsi, l'action vaso-nocive de l'insuline semblerait tenir à la contexture endocrinienne et métabolique de l'organisme.

L'insuline semble avoir, en outre, une action plus directe. RAYNAUD et collaborateurs ont montré que l'insuline possédait une action antihéparinique, ce qui suppose une diminution de la lipodiurèse par inhibition (ou mieux absence d'activité) du facteur de clarification du sérum. Par son action antihéparinique, l'insuline favorise la libération de l'activité de l'hyaluronidase qui, à son tour, favoriserait la lipopexie vasculaire, en augmentant la perméabilité vasculaire.

L'artérite diabétique n'atteint pas toutes les artères avec la même fréquence. Les artères les plus fréquemment atteintes sont :

- les coronaires
- les artères cérébrales
- les artérites des membres inférieurs.

Examinons brièvement chacune de ces trois localisations.

A / Les artérites coronariennes chez le diabétique

La complication majeure du diabète sucré, actuellement, est certainement la coronarite.

Selon JOSLIN, 44 pour cent des diabétiques meurent consécutivement à un angor ou à un infarctus du myocarde. La coronarite, en tant que facteur de mortalité, a remplacé le coma diabétique qui ne tue plus que deux pour cent de diabétiques contre soixante quinze pour cent avant l'ère insulinique.

La fréquence de la coronarite augmente avec les années, à mesure que la vie du diabétique se prolonge.

BLOTTOW et WILDNER observent de la sclérose des coronaires dans quarante cinq pour cent des cas, WALKER soixante quinze pour cent, TRAVIAT et SCAPELLATO quatre vingt cinq pour cent des cas.

La majorité des auteurs, exception faite de WILDER et LEFKOWITZ, pensent que la sclérose des coronaires est plus fréquente chez les diabétiques que chez les non diabétiques.

Par exemple NATANSON estime que la sclérose des coronaires chez les sujets non diabétiques est de huit pour cent et que chez les diabétiques, elle est six fois et demi plus grande. ENKLEWICZ, ROOT, BLAND, GORDON, WHITE partagent cette opinion. LEVINE trouve du sucre dans les urines de 23 , 7 pour cent des sujets atteints de thrombose des coronaires et affirme que le diabète est la cause principale de cet accident.

L'âge du sujet joue un rôle certain. LEVINE et NATANSON n'ont jamais observé de coronarite chez un malade âgé de moins de trente ans, et n'en ont noté que de façon rarissime entre trente et quarante ans. Cinquante pour cent des cas s'observent entre cinquante et quatre vingts ans.

Selon ROOT et GRAYBIEL, il s'écoule au minimum cinq ans, plus habituellement de dix à douze ans, entre l'apparition des signes d'insuffisance coronarienne entre le début du diabète sucré.

Rappelons enfin que le diabète peut être une découverte d'examen chez un coronarien. Il est important de savoir, à ce sujet, que les accidents coronariens peuvent être liés à un diabète aglycosurique, seulement décelable par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée. Les accidents coronariens paraissent également pouvoir être à l'origine d'un diabète.

Ainsi, GOLDBERGER, ALESTO, WOLF, constatent que, chez cinq malades sur onze ayant présenté un infarctus du myocarde, au bout de quelques mois, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée prend l'allure d'une courbe diabétique.

SPUHLER affirme que les sujets frappés d'infarctus du myocarde, après cinquante ans, deviennent tous diabétiques. C'est VERGELY, qui, dans sa thèse inaugurale de Bordeaux, il y a soixante dix ans, a décrit pour la première fois la crise coronarienne.

JOSLIN estime que l'homme est plus souvent atteint que la femme. TRAVIAT et SCARPELLATO considèrent qu'on la rencontre avec une égale fréquence dans les deux sexes.

La crise coronarienne se traduit soit par des crises d'angine de poitrine, soit par un infarctus du myocarde, soit par des phénomènes d'insuffisance cardiaque, soit seulement par des troubles du tracé électrocardiographique. Ce peut être également une découverte d'autopsie. L'angor pur est rarement rencontré : quatre pour cent, selon JOSLIN. En effet, la crise typique d'angor, de l'avis de la quasi-totalité des auteurs, est rarissime chez le diabétique. Le sujet diabétique, en effet, a tendance à ne présenter que de vagues algies précordiales, contractives ou non, et sans aucune irradiation brachiale. De là découle la notion qu'il faut toujours, chez un diabétique, être circonspect devant la moindre sensation douloureuse thoracique ou rétrosternale, même si les tracés fournis par l'électrocardiogramme sont satisfaisants.

L'infarctus du myocarde du diabétique se présente souvent sous une forme faisant craindre l'issue fatale à brève échéance. En fait, il n'est que rarement mortel lors de la première atteinte, ce qui ne sera malheureusement plus le cas lors des récurrences ultérieures, et ce qui ne signifie pas que son pronostic lointain soit excellent. JOSLIN et ROOT ont observé trois fois un coma diabétique acido-cétosique survenant après un infarctus du myocarde.

Le maniement de l'insuline est délicat dans ces cas. En effet, si, chez un diabétique indemne de coronarite, l'insuline, s'avère incapable de provoquer un infarctus du myocarde, il en va différemment chez le diabétique porteur d'une insuffisance coronarienne. Chez ces malades, on s'efforcera donc, dans la limite du possible, de

recourir au régime alimentaire isolé ou au ²⁵⁵ si ce médicament, naturellement, s'avère efficace, on s'efforcera en tout cas de proscrire l'insuline.

Le pronostic lointain de l'infarctus du myocarde chez le diabétique est mauvais. ROOT et GRAY-BIEL estiment que la durée de survie après la première crise n'excède pas deux ans, la moitié des sujets décèdent dans les dix mois suivant l'infarctus. WHITE, plus optimiste et peut-être plus proche de la réalité, estime que la survie moyenne est de huit ans, pouvant même atteindre dix huit ans.

L'insuffisance coronarienne chez le diabétique peut aussi se manifester sous forme d'insuffisance cardiaque évoluant progressivement et caractérisée par trois ordres de faits :

- irréductibilité
- apparition transitoire des douleurs précordiales plus ou moins constrictives
- anomalies à l'E.C.G.

Soulignons enfin, la fréquence avec laquelle l'atteinte coronarienne, chez le diabétique, ne donne lieu à aucune manifestation clinique. Dans ces cas, seule l'atypie des complexes électriques traduit cette atteinte coronarienne.

HEPBURN et DUNCAN, chez quarante cinq pour cent des diabétiques examinés notent des anomalies à l'électrocardiogramme.

A partir de la cinquantaine, tout sujet diabétique doit subir au moins un électrocardiogramme chaque année.

B / Les artérites cérébrales diabétiques

L'artérite cérébrale est, elle aussi, un facteur important de morbidité ou de mortalité diabétique. JOSLIN attribue le chiffre de 11,4 pour cent à l'artérite cérébrale comme facteur de mortalité du diabète sucré.

BOULIN, GARCIN, LAPRESLE ont montré qu'après la soixantaine les lésions d'artérite cérébrale étaient très fréquentes. Il suffit d'interroger ces malades pour pouvoir noter tous les signes mineurs d'atteinte cérébrale qu'ils présentent :

- diminution de la mémoire et des facultés de travail
- céphalées
- vertiges
- troubles du caractère.

A un stade de plus, on observe des accidents grave : hémiplégie, hémianopsie. L'hémiplégie par artérite diabétique survient chez le sujet, jeune, entre quarante et cinquante ans. Souvent, il s'agit d'ailleurs là d'un diabète aglycosurique, dont on ne fera le diagnostic qu'au moyen de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée qui elle aura une allure typique de diabète.

L'insuline peut être mise à l'origine de certaines de ces hémiplégies et là encore il faut insister sur l'action nocive de l'insuline sur des artères endommagées. L'hémiplégie dite insulinique ou post hypoglycémique, s'il n'est le plus souvent que transitoire chez les sujets âgés de moins de soixante ans, est malheureusement fréquemment définitive quand elle survient chez des gens ayant dépassé la soixantaine.

L'hémiplégie chez le sujet diabétique, est susceptible d'entraîner une brusque chute de la réserve alcaline, pouvant aller jusqu'à la limite du coma diabétique. La mesure de la R.A. doit donc être systématique chez tout diabétique en état d'ictus hémiplégique.

Rappelons que ce n'est que de façon rarissime que l'on puisse observer une hémorragie cérébrale ou cérébro-méningée chez les diabétiques.

Si l'hémiplégie traduit habituellement l'artérite cérébrale diabétique, celle-ci peut encore se manifester par une hémianopsie isolée, mais heureusement le plus souvent transitoire.

C / Les artérites des membres inférieurs

Bien qu'il existe des artérites des membres supérieurs, se traduisant par la perte du pouls radial et par une opacité radiologique artérielle, c'est surtout les artérites des membres inférieurs qui préoccupent le clinicien. En effet, si les artérites des membres supérieurs n'ont guère d'intérêt clinique car elles ne donnent pas de gangrène, il n'en va pas de même de celles qui entraînent au niveau des membres inférieurs les graves lésions que l'on sait.

LERICHE et FONTAINE ont étudié de façon approfondie les artérites des membres inférieurs, prenant le relai de LABBE et de ses collaborateurs.

Les artérites des membres inférieurs sont le lot des diabétiques qui ont dépassé la cinquantaine. La radiographie montre dans soixante quinze pour cent des cas les calcifications artérielles. La pulsation au niveau de la pédieuse est abolie. L'indice oscillométrique mesuré au Pachon est réduit ou aboli à partir du milieu de la jambe. En fait, LERICHE et FONTAINE ont montré

que les lésions remontaient beaucoup plus haut dans le membre inférieur.

La claudication intermittente est un signe relativement rare rencontré dans l'artérite des membres inférieurs du diabétique. L'évolution vers la gangrène se fait dans quinze à vingt pour cent des cas. Il ne s'agit d'ailleurs que rarement de gangrènes massives. En général, on a affaire à des gangrènes limitées à l'orteil ou à des plaques de gangrènes siégeant sous le talon. Elles peuvent être causées par la répétition d'un microtraumatisme, tel celui induit par la pression d'un soulier trop étroit, une brûlure de bouillote ou encore par une infection développée autour d'un cors. Les gangrènes du talon sont des gangrènes de decubitus dues à l'alitement prolongé du malade et à la pression sur les draps de lit.

Actuellement, chez tout diabétique porteur d'une gangrène, le traitement vise à abolir la glycosurie par des doses suffisantes d'insuline et à réduire l'infection au moyen d'une antibiothérapie massive et l'on ne voit plus de nos jours comme jadis des gangrènes massives étendues à tout le pied, quand ce n'est pas à toute la jambe.

Le pronostic varie avec le stade de la gangrène. Ainsi, au stade d'artérite asymptomatique, il n'est pas mauvais et, si le malade prend soin d'équilibrer, son diabète de façon correcte et de préserver ses pieds de tout traumatisme, il pourra très bien ne plus jamais souffrir de son artérite.

Au stade de la claudication intermittente, le pronostic est moins bon. La guérison demeure néanmoins possible avec l'arsenal thérapeutique moderne dont nous disposons.

Au stade de gangrène, s'il s'agit d'une plaque superficielle, il est possible qu'avec des mois de patience, elle vienne à s'effriter et que le tissu sous-jacent bourgeonne et se cicatrise.

Par contre, si un orteil ou, pire encore, le talon, vint à se sphacéler, l'amputation devient obligatoire.

Si l'on a affaire à de vieux malades, très peu résistants, on peut se borner à les maintenir en vie grâce à l'insuline, aux antibiotiques et aux infiltrations de novocaïne. Des malades âgés de plus de quatre vingts ans ont pu ainsi survivre de un à trois ans avec plusieurs orteils gangrenés alors qu'ils n'auraient peut-être pas survécu à une amputation de cuisse dont la mortalité varie malgré tout de dix à trente pour cent.

Deux phénomènes sont possibles :

- dans le premier cas, il s'agit d'un spasme massif du système artériel du membre inférieur. Il se traduit par un syndrome ischémique aigu avec douleurs vives, abolition des pulsations artérielles et de l'indice oscillométrique, ce spasme peut même, s'il se produit au niveau du carrefour, atteindre les deux membres inférieurs. Ce syndrome alarmant guérit très rapidement grâce aux infiltrations intra-fémorales du mélange de novocaïne et de Pronestyl.

- dans le deuxième cas, on voit survenir chez des diabétiques des gangrènes bilatérales par artérite du carrefour. Le pronostic ici est grave, mais non désespéré, car le résultat n'est pas une gangrène massive des deux membres mais des gangrènes inégales dues probablement à ce que la prolongation de l'artérite sur les iliaques primitives n'est pas symétrique. De tels malades

ont survécu à des amputations bilatérales.

TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

Le traitement prophylactique commun à toutes les artérites diabétiques se résume ainsi : assurer un bon équilibre du diabète, réduire au minimum la ration lipidique, contrairement à l'absurde notion d'autrefois de donner aux diabétiques des rations très riches en lipides.

Par ailleurs, à la suite de l'exposé des travaux de J. PAVEL et Collaborateurs que nous avons fait au début de cette étude, on peut aussi dégager quelques notions prophylactiques quant à l'emploi de l'insuline chez les artéritiques diabétiques. Effectivement, cette constatation statistique de l'effet vasotrope négatif de l'insuline peut entraîner quelques mesures d'ordre prophylactique. Evidemment, il ne saurait être question d'exclure l'insuline de notre arsenal thérapeutique, mais il faut envisager de l'employer et de limiter son emploi avec mesure et discernement.

Un premier point paraît évident : n'employer que la dose minima nécessaire pour compenser un minimum de glucides compatible avec un métabolisme normal. PAVEL a montré que le régime avec quantité modérée de glucides (150 g) vérifié depuis vingt ans, sur huit mille diabétiques avait permis l'amélioration de la moyenne du temps de survie et de la mortalité par coma.

Ce régime nécessite moins d'insuline que ceux qui envisagent de grandes quantités de glucides or la fréquence des artérites semble être très augmentée avec la dose d'insuline quotidienne. Un deuxième point semble acquis : il faut, autant que faire ce peut, fragmenter la dose d'insuline de façon à obtenir un effet qui se

rapproche de celui fourni par l'insulinémie normale. A ce point de vue, les insulines retard, qui agissent pendant vingt quatre heures, sont utilisées de préférence. Mais, il convient de ne pas oublier que, même avec ces insulines retard, il existe un moment de la journée où l'insulinémie est maxima, si bien qu'il faut diviser la dose journalière en deux injections lorsque la dose totale nécessaire dépasse 30 U. par jour.

PAVEL et collaborateurs affirment, comme la plupart des auteurs d'ailleurs, qu'il convient aujourd'hui, toutes les fois que cela s'avère possible, de recommander le remplacement total ou partiel de l'insuline par les sulfamides antidiabétiques. L'augmentation de la fréquence des artérites en fonction des doses d'insuline, montre l'intérêt qu'on a à diminuer celles-ci, même chez les diabétiques sulfamidorésistants ou nécessitant une grosse dose d'insuline. Ceci est possible de nos jours grâce aux bi-guanidines.

Par rapport à la simplicité du traitement classique régime-insuline . régime-sulfamide, le traitement régime-insuline- bi-guanidine est sans doute une complication. Mais il s'agit là de la prophylaxie la meilleure peut-être de la plus grave des complications du diabète.

TRAITEMENT CURATIF

- chez les coronariens, le traitement est le même chez le diabétique que chez le sujet non diabétique. Le régime désodé, la proscription des aliments riches en cholestérol les restrictions en lipides demeurent des prescriptions capitales.

Les prescriptions n'ont rien de spécial au diabétique dans ce domaine. On utilisera l'insuline avec une extrême prudence.

- chez les sujets porteurs d'artérite cérébrale,
il n'y a pas d'indications particulières au diabétique, sauf le danger de l'insuline manié imprudemment.
- chez les sujets porteurs d' artérite des mem -
bres inférieurs

Outre les mesures prophylactiques déjà énoncées pour prévenir l'aggravation des processus artéritiques et de la gangrène éventuelle, le malade suivra un régime hypocholestérolinémique : suppression totale des abats, coquillages, crustacés et oeufs, réduction à trente grammes par jour des matières grasses.

- interdiction du tabac
- prescription de prises d'iode per os, de cure de médicaments lipotropes, type méthionine, inositol, choline, d'hormone lipocaique, d'injections I.V. répétées deux ou trois fois par semaine d'héparine, etc...

L'apparition de signes de claudication intermittente signe un déficit important des voies circulatoires artérielles, de douleurs de decubitus atroces, commande un redoublement de précautions : réduction complète le cas échéant de l'hyperglycémie et de la glycosurie, prescription d'agents vaso-dilatateurs divers : injection I M, d'acétylcholyne associée ou non à la papavérine, acide nicotinique, etc... ou par voie buccale divabéine^x, priscol^x, hydrosarpan^x, etc...

On peut conseiller au malade de suivre des cures thermales à Royat ou Bains des-Bains avec injections de gaz thermaux.

Dans les cas où les manifestations vont en s'aggravant, il faut recourir :

- aux infiltrations du sympathique lombaire
- aux injections intra-artérielles vaso-dilatrices (novocaïne, Vitamine PP, etc...)
- voire aux interventions sur le sympathique lombaire ou fémoral
- ou si l'oblitération est organique sur le territoire oblitéré après artériographie à une thrombo-endartériectomie.

Quand une gangrène plus ou moins limitée des orteils ou une plaque de sphacèle au niveau du talon ou à un point quelconque, s'installent, la thérapeutique aura un double but :

- pousser au maximum la désucration pour réduire l'hyperglycémie : insuline
- prévenir ou traiter l'infection : injections et traitement local par l'antibiotique le mieux toléré ou le plus efficace, si un test thérapeutique a pu être pratiqué.
- enfin, dans le cas de menace de gangrène massive, injections intra-artérielles ou intra-veineuses des divers vaso-dilatateurs : novocaïne, procaïne, amide procaïnique isolées ou associées à l'acide nicotinique.
- pansements et pulvérisation à la solution de Dakin dédoublée ou détriplée en cas de poussée lymphangitique ou de suppuration.

Lorsque la gangrène s'est installée (à moins d'une évolution foudroyante obligeant à une amputation d'urgence haute grevée d'une forte mortalité) il faut temporiser avant de recourir

à l'acte chirurgical et on arrivera ainsi le plus souvent à stabiliser les lésions par les traitements indiqués ci-dessus. La réfrigération par vessies de glace du territoire gangrené est également à conseiller.

On pratiquera, si cela est inévitable, une amputation sous anesthésie générale et sous couvert d'une antibiothérapie judicieuse, en territoire sain pour éviter si possible le recours à des amputations itératives ; on se bornera à faire l'amputation minime, soit une amputation de Syme, avant de recourir à une amputation de jambe ou de cuisse.

Il est évident que, nous l'avons déjà dit, si les conditions générales sont très mauvaises et le malade très âgé, on rejettera toute intervention inutile.

Après l'intervention, on corrigera l'hypoprotidémie et l'anémie, chose courante chez ces malades conditionnant la lenteur ou le retard à la cicatrisation de la plaie.

Dans certains cas particuliers de gangrène de decubitus ou de gangrène crouteuse (BOULIN), on aura recours pour le nettoyage des lésions à l'application locale à base de poudre de tryptène, et, s'il y a lieu, à la résection chirurgicale de l'escarre suivie d'une greffe cutanée.

o

Le mal perforant plantaire, si fréquent chez les diabétiques, au niveau des points de contact, réalise une véritable gangrène trophique d'origine nerveuse compliquée de lésions d'artérite et de surinfection.

Si aucune articulation n'est ouverte, on prescrira au malade l'immobilisation absolue, la

désinfection de la plaie comme dans le cas de gangrène par artérite.

Si au contraire, il existe une ouverture d'articulation , il faudra, après désinfection, comme précédemment, pratiquer une amputation limitée au niveau du mal perforant, en ayant soin de réséquer toujours la tête du métatarsien correspondant à l'orteil enlevé.

LES COMPLICATIONS RESPIRATOIRES DU DIABETE

--:-

Si les complications respiratoires occupaient autrefois une place de premier choix au cours du diabète sucré, elles ont aujourd'hui perdu, et c'est tant mieux, quelque peu de leur importance, bien que constituant encore de nos jours un facteur non négligeable dans l'évolution de la maladie.

Ces complications respiratoires ont régressé grâce à l'apparition de l'insulinothérapie et des sulfamides hypoglycémiants qui permettent d'obtenir dans la majorité des cas une bonne équilibration du diabète, et aussi grâce à l'antibiothérapie qui nous fournit des armes très efficaces pour lutter contre la presque totalité de ces complications respiratoires.

Malheureusement, si la plupart des complications respiratoires aiguës qui émaillaient autrefois le cours de la maladie diabétique reculent, la tuberculose pulmonaire demeure une complication encore trop souvent observée chez le diabétique, et pose des problèmes thérapeutiques quelquefois assez délicats.

Envisageons d'abord brièvement quelques complications respiratoires non tuberculeuses.

- au niveau des voies respiratoires supérieures,
il a été décrit des épistaxies récidivants, des laryngites hyperhémiques, des laryngites sèches, ulcéreuses et des ictus laryngés.

Seuls certains abcès récidivants du larynx, véritable furunculose laryngée semblent pouvoir être mis directement sur le compte du diabète, comme il en est, par exemple, des staphylococcies cutanées.

- au niveau de la trachée et des bronches,

le caractère tenace et récidivant des trachéo-bronchites chez les diabétiques est connu depuis longtemps. Ceci est d'ailleurs confirmé par le fait qu'un contrôle très rigoureux de l'équilibre glycémie entraîne souvent la rémission de ces trachéo-bronchites.

- au niveau des poumons,

le diabète est un facteur s'opposant à la résolution et à la guérison de toutes les pneumopathies aiguës. Le diabète modifie aussi les signes cliniques en les atténuant, permettant ainsi à une complication pulmonaire d'évoluer sur un mode torpide jusqu'au dénouement inattendu et brutal.

Le diabétique est donc un " taré " et, qu'il s'agisse de pneumonie, de broncho-pneumonie, d'abcès du poulmon ou de gangrène pulmonaire, ces complications, sur ce terrain mauvais, peuvent prendre tout de suite un caractère plus grave que chez un sujet normal et comportant un pronostic plus mauvais.

Ainsi, la pneumonie du diabétique se présente classiquement sous une forme bâtarde. La température est peu élevée, il y a peu de signes fonctionnels, et l'évolution spontanée aboutit en vingt quatre, quarante huit heures, à la mort dans le coma diabétique ou à l'insuffisance cardiaque. Chez un diabétique correctement traité, pour la pneumonie comme pour la plupart des autres complications pulmonaires, la symptomatologie redevient typique et n'est bâtarde que chez un sujet diabétique mal ou pas équilibré.

Le pronostic de la pneumonie diabétique grâce aux antibiotiques et sulfamides est devenu favorable.

Comme chez les diabétiques, on institue actuellement une antibiothérapie systématique pour toutes les affections pulmonaires aiguës, avant même de poser un diagnostic précis, les broncho-pneumonies sont heureusement devenues une chose très rare. Leur pronostic, lorsque malgré tout elles surviennent, est bon, sous réserve, évidemment, qu'on leur applique une antibiothérapie efficace, basée si possible sur l'antibiogramme, et assurant en tous cas la couverture d'un spectre assez étendu. Il faut naturellement être extrêmement exigeant quant à l'équilibre du diabète au cours de cette affection.

Il en va de même en ce qui concerne les abcès du poumon. Rares, ils ont aussi une classique symptomatologie bâtarde. Pour eux aussi, le désucrage et le maintien de l'équilibre par le régime et l'insuline, restituent son caractère sthénique au tableau clinique et améliorent le pronostic. Pour eux surtout, l'antibiogramme de la vomique permet d'instituer une antibiothérapie dirigée assurant le maximum de chances de guérison.

En ce qui concerne la redoutable gangrène pulmonaire disséquante, c'est une complication maintenant appartenant au domaine du passé. Les abcès putrides ont eux le même destin que les abcès à pyogènes banaux. Leur traitement est dirigé par l'antibiogramme et leur pronostic est bon.

Pour l'ensemble de ces affections pulmonaires aiguës venant compliquer le diabète, il n'apparaît pas que le pourcentage des cas qui ne guérissent pas complètement sous l'effet des

antibiotiques soit supérieur chez les diabétiques à ce qu'il est chez les non diabétiques.

Les cavités résiduelles d'abcès pulmonaires traités sont susceptibles d'être l'objet d'une intervention chirurgicale d'exérèse qui comporte un excellent pronostic, à condition que le diabète soit correctement équilibré avant l'intervention et que le refroidissement des lésions par une antibiothérapie efficace soit suffisant pour que l'on puisse intervenir sans danger.

Les pleurésies purulentes qui sont d'ailleurs souvent associées à un foyer parenchymateux sous-jacent, ont un pronostic, elles aussi, excellent, sous réserve d'une antibiothérapie bien menée associée à une équilibration parfaite du diabète.

Les pneumopathies aiguës atypiques à virus revêtent en général, chez les diabétiques, un aspect proche de la congestion pulmonaire type VOILLET et leur pronostic est excellent dans l'immense majorité des cas.

Résumons dans ce tableau la fréquence de ces diverses complications pulmonaires chez le diabétique (d'après J.C. DUCOMET).

	Statistiques étrangères pour cent	Françaises pour cent
Pneumonie	Morbidité 0,5 (R OOT) Mortalité 10 (JOSLIN)	0,02 0
Broncho-pneumonie	2,4	0
Abcès du poumon	I cas (MONGES MARCOU) I cas (ETIENNE)	0,06
Gangrène pulmonaire	(WINDLE) I	0

Donc, ces complications classiques sont peu fréquentes.

DIABETE ET TUBERCULOSE PULMONAIRE

La tuberculose est la complications respiratoire la plus grave et la plus fréquente du diabète. D'un autre côté, le diabète influence de façon très péjorative l'évolution spontanée de la tuberculose pulmonaire.

La morbidité tuberculeuse chez le diabétique

En 1912, selon JOSLIN, cinquante pour cent des diabétiques sont atteints de tuberculose. Cette extraordinaire fréquence est sans doute en relation avec les régimes très carencés qui étaient alors appliqués au traitement du diabète sucré. Après l'emploi de l'insulinothérapie, les complications tuberculeuses ont diminué de soixante six pour cent. Selon JOSLIN, en 1936, six pour cent des diabétiques étaient atteints de tuberculose pulmonaire. En 1934, THIERRY fixait ce pourcentage à douze pour cent et la même année RATHERY à seize pour cent.

En 1944, JOSLIN considère que deux pour cent des diabétiques sont atteints de tuberculose. En 1952, le même auteur ramène ce chiffre à 0,9 pour cent.

DILLON en trouve 8,3 pour cent, entre 1948 et 1952, dont 2,6 pour cent seulement sont porteurs de tuberculose en activité. Un groupe témoin de non diabétiques présentait, pendant la même période, 4,3 pour cent de lésions tuberculeuses de tous types et 0,3 pour cent de tuberculoses actives.

Dans le même esprit, le dépistage systématique de deux lots de sujets : six mille non diabétiques et deux mille cent diabétiques, a permis à WILKERSON de déceler 0,17 pour cent de tuberculoses méconnues chez les non diabétiques (dix cas) et 0,88 pour cent chez les diabétiques (dix huit cas).

R. BOULIN et H. BOUR, sur un total de sept mille trois cent cinquante neuf diabétiques suivis à l'Hôpital de la Pitié de 1948 à 1955, ont dénombré deux cent quatre vingt onze tuberculoses récentes actives (par opposition aux lésions anciennes et fixées ou cicatrisées), ce qui

représente un pourcentage de 3,81 pour cent.

H. BOUR, dans le même intervalle de temps, parmi soixante dix diabétiques qui font partie d'une communauté de trois mille employés (deux pour cent), dépiste trois nouveaux cas de tuberculose, soit 4,3 pour cent de sujets diabétiques.

La mortalité tuberculeuse chez les diabétiques

Depuis l'époque où THIERRY estimait à quarante pour cent, le nombre des décès survenus chez les diabétiques traités dans le service de LABBE étaient imputables à la tuberculose, les chiffres de mortalité tuberculeuse se sont heureusement effondrés.

En 1912, selon JOSLIN, cinquante pour cent des décès de diabétiques sont dus à la tuberculose. Le même auteur, en 1950-1951, voit la tuberculose causer la mort de 4,8 pour cent de la totalité des décès des diabétiques qu'il étudie (six cent cinquante six décès).

Selon F. ROOT, en 1950, la tuberculose est responsable de trois pour cent de la mortalité des sujets diabétiques, autrement dit, quatre vingt dix sept des diabétiques meurent indemnes de tuberculose.

Pour mille années de vie de diabétique, ROOT abaisse les taux de mortalité aux chiffres suivants :

- 1897 à 1913 : II

- 1914 à 1922 : II,3 (période où l'on appliquait le régime de restriction)

- 1922 à 1928 : 4,1 (insulinothérapie)

- 1929 à 1939 : 1,8 (collapsothérapie)

Les chiffres, en général, varient entre un et quatre pour cent.

GLOYNE : 1,4 pour cent

NEOGY et ROY : 3,3 pour cent

Toujours sur le plan statistique, remarquons que :

- le taux général de mortalité par la tuberculose est en baisse dans l'ensemble de la population (trente huit pour cent mille en France en 1955) et que c'est là un facteur indéniable que cette baisse générale de la mortalité, sur la diminution du taux de mortalité par tuberculose chez les diabétiques ;

- tandis que la tuberculose régresse chez le diabétique comme chez le non diabétique, elle demeure deux à trois fois moins fréquente chez ceux-ci que chez ceux-là ;

- un jeune diabétique, en plein âge phthisiogène, a douze fois plus de chances de devenir tuberculeux qu'un non diabétique du même âge ;

Comment apparaît la tuberculose chez le diabétique ?

Dans quatre vingt cinq pour cent des cas, le diabète est déclaré avant que l'on constate l'existence d'une tuberculose.

Toutes les formes de diabète peuvent se compliquer d'une tuberculose. Toutefois, la tuberculose s'observe avec une fréquence trois fois

plus grande dans les diabètes avec dénutrition que dans les diabètes gras. RETHORY cite vingt huit pour cent de tuberculose parmi trois cent cinquante cinq diabétiques graves contre neuf pour cent seulement parmi trois cent quatre vingt quinze diabétiques légers. DILLON estime lui aussi ce rapport à un tiers.

THIERRY estime que la mortalité par tuberculose est de trente pour cent dans les diabètes simples pour soixante pour cent dans les diabètes graves.

Sur cent diabétiques tuberculeux suivis par H. BOUR et R. BOULIN :

soixante quatre étaient porteurs d'un diabète sévère

trente six d'un diabète modéré exigeant moins de 40 U. d'insuline quotidienne.

On peut conclure que, plus le diabète est grave, plus l'index de tuberculisation est élevé. Il ne semble pas, par contre, exister de relation entre le taux plus ou moins élevé de la glycémie et la plus ou moins grande probabilité des complications tuberculeuses. Une autre leçon à tirer des statistiques est que, à diabète égal, la tuberculose est plus fréquente et plus grave chez les malades non ou mal traités que chez les sujets dont l'équilibre glucidique est correctement réalisé.

L'ancienneté du diabète ne paraît pas pouvoir être incriminée ; en effet, la tuberculose peut survenir à un stade très précoce de l'évolution du diabète dont, dans certains cas, elle provoque même la découverte.

Il semble qu'il existe un certain parallélisme entre la gravité du diabète et la précocité d'apparition de la tuberculose. Plus le diabète

est grave, plus il se complique précocement.

Dans les diabètes légers, plusieurs années d'évolution sont nécessaires pour que la tuberculose puisse éclore. C'est ainsi que les diabétiques ayant déjà présenté un coma semblent plus fréquemment atteints. ROOT considère que, dans vingt pour cent des cas, la tuberculose se déclare dans l'année qui suit le coma.

DILLON, parmi ses malades, avait trente neuf pour cent de diabétiques jeunes qui avaient eu un coma alors que le pourcentage des tuberculeux âgés ayant eu un coma n'était que treize pour cent.

Pratiquement l'âge du malade ne paraît pas être un facteur étiologique important. Mais la fréquence des tuberculoses pulmonaires est, chez les diabétiques comme dans le reste de la population, plus élevée entre vingt et quarante ans, et surtout entre vingt et trente ans. La fréquence de la tuberculose parmi les moins de quarante ans est deux à trois fois plus élevée que celle rencontrée chez les sujets ayant dépassé la quarantaine.

Quant au sexe, les hommes sont atteints trois fois plus que les femmes.

o

Nous avons vu que les statistiques confirment le fait que le diabète constitue un terrain particulièrement vulnérable au bacille de Koch.

Ceci pourrait s'expliquer par l'hyperglycémie qui favoriserait le développement du bacille tuberculeux au niveau du parenchyme pulmonaire, mais le glucose isolé, additionné aux milieux

usuels, n'est pas un facteur favorisant le développement in vitro du B.K.

La culture du B.K. par contre, est stimulée par un mélange de glucose et de glycérol à parties égales. Or, dans le diabète, du fait de l'augmentation du métabolisme des lipides, le taux du glycérol sanguin et tissulaire diminue.

On a également mis en cause la fragilité tissulaire générale des diabétiques qui serait responsable de la sensibilité particulière des diabétiques à la tuberculose pulmonaire. Suivant le tissu considéré, cette baisse globale de résistance aux infections serait aussi bien responsable des pyodermites staphylococciques que des tuberculoses pulmonaires. Cette théorie est contredite par deux ordres d'arguments :

- des arguments cliniques : aucun parallélisme ne peut être noté entre la prédisposition d'un diabétique donné aux infections cutanées et celle qu'il manifeste envers la tuberculose pulmonaire.

- un argument statistique : la fréquence des diabétiques tuberculeux est directement conditionnée par la massivité et la fréquence des contaminations.

Cela va à l'encontre de la théorie selon laquelle les bacilles incipients végétant dans les ganglions médiastinaux ou dans le parenchyme se trouveraient à la faveur du diabète dans des conditions subitement favorables à leur réviviscence.

La théorie de la fragilité générale des tissus trouverait une confirmation dans le parallélisme étroit existant entre la baisse de résistance cutanée au staphylocoque et la baisse de résistance pulmonaire au bacille tuberculeux.

Les statistiques ne seraient, dès lors, pas favorables à la surinfection exogène. Elles démontreraient au contraire la primauté de la réinfection endogène, ce qui n'est pas le cas.

Par conséquent, s'il y avait baisse de résistance tissulaire à l'égard du B.K., celle-ci serait spécifique et du tissu qu'elle concernerait et du bacille qui s'y développerait.

On a également soutenu que les diabétiques seraient hypoallergiques, voire aergiques. Le fait est que, souvent, les diabétiques présentent de très faibles réactions cutanées à la tuberculine.

En fait, quand on songe à la complexité des facteurs qui entrent en jeu, tant du point de vue tumoral que du point de vue tissulaire, dans l'apparition et l'entretien de l'allergie tuberculinique, on recule devant l'explication de ce phénomène. En outre, on sait maintenant qu'aucun parallélisme rigoureux n'existe entre le degré d'immunité et celui de l'allergie, quand il n'y a pas contradiction flagrante entre ces deux facteurs.

Tout ce que l'on peut conclure avec certitude, c'est que la tuberculose revêt une forme beaucoup plus régulièrement grave chez un sujet diabétique que chez le sujet non diabétique.

ANATOMOPATHOLOGIE

-:-

Le plus souvent, il s'agit de formes exsudatives et caséuses et plus rarement de formes folliculaires, que DELARUE considère comme des témoins de la vigueur des mécanismes de défense tissulaire contre l'infection tuberculeuse.

Cette tendance à la caséification est un argument en faveur de la théorie selon laquelle l'hypoallergie serait responsable de la vulnérabilité particulière des diabétiques.

Comment se déclare la tuberculose chez les diabétiques ?

Dans le cas où le diabète précède la tuberculose, ce qui représente l'immense majorité des cas, la tuberculose est souvent silencieuse au début. Cette latence initiale est accentuée par le fait que le diabète dénutrit moins les sujets qu'autrefois, où on les soumettait à un régime de famine, sans pour autant les équilibrer. Une statistique américaine de la N.T.A. estime que vingthuit sur six cent quatre vingt huit tuberculoses de diabétiques pouvaient être considérées comme effectivement au début de leur évolution, au moment de leur découverte (soit quatre pour cent des cas).

Ceci souligne l'importance extrême du dépistage systématique de la tuberculose chez les diabétiques et aussi celui, dans la collectivité, des diabètes méconnus qui exposent ceux qui en sont porteurs à un risque de contamination tuberculeuse plus élevé que chez les non diabétiques.

THIERRY relève dix sept pour cent de modes de débuts avec hémoptysies. Les signes d'imprégnation tuberculeuse sont fréquents : asthénie, amaigrissement, élévation thermique modérée mais tenace.

Les bacilloscopies sont positives. Le diagnostic sera évoqué devant :

- un amaigrissement que n'explique aucune aggravation du diabète
- une toux et une expectoration muco-purulente traînante
- éventuellement, une hémoptysie ou simplement des crachats hémoptoïques.

Ces signes doivent faire pratiquer un examen radiologique, une V.S. et un examen bacilloscopique de l'expectoration ou du liquide du tube gastrique. Il faut savoir répéter ces examens quand le premier est négatif, et pratiquer les cultures.

Il faut aussi toujours se méfier devant un diabète dont la brusque augmentation de la glycémie, ou, à plus forte raison, le passage à l'acidose ne trouve pas son origine dans une inobservation du régime ou erreur de thérapeutique, nécessite l'augmentation des doses quotidiennes d'insuline. En effet, chez le diabétique, la tuberculose pulmonaire est une cause importante d'acido-cétose et le coma diabétique

fébrile est un mode de début clinique non exceptionnel des complications tuberculeuses du diabète.

La précocité du pépistage a augmenté le nombre de cas où la lésion initiale n'est qu'infiltrante ou nodulaire. En dépit de cette précocité, ROOT considère que dans cinquante pour cent les lésions sont d'implée bilatérales.

Cinquante six pour cent des lésions initiales sont limitées, quarante quatre pour cent diffuses. Les formes cavitaires ou ulcéro-caséuses sont les plus fréquentes.

Naturellement, le pronostic de la tuberculose du diabétique est, en raison du terrain, désastreuse si l'on laisse la maladie évoluer sans traitement.

La tuberculose du diabétique est, en effet, caractérisée par sa ~~tendance~~ à l'extension rapide, à la bilatéralisation précoce, sinon initiale, et surtout à la caséification massive et extensive.

L'évolution spontanée se faisait, sur le mode subaigu, vers la cachexie et la mort dans trente pour cent des cas, et en moins de deux ans dans soixante quinze pour cent des cas.

La primo-infection chez l'enfant diabétique doit donner lieu à des précautions rigoureuses. Le virage de cuti de l'enfant diabétique est une indication formelle à l'antibiothérapie prophylactique systématique.

Les tuberculoses séreuses, osseuses, rénales, génitales, sont très rares chez le diabétique. Ceci appuie les arguments invoquant le caractère spécifiquement pulmonaire de la baisse de résistance au bacille que provoque le diabète.

Comme toutes les infections, la tuberculose a tendance à déséquilibrer le diabète. La tuberculose est un facteur important d'acido-cétose et même de coma diabétique.

o

Considérations thérapeutiques

La tendance de ces malades à l'acido-cétose oblige à les carancer le moins possible. Il faut compenser les assouplissements ainsi apportés au régime par une insulinothérapie plus large.

La parfaite équilibration du diabète conditionne le succès de la thérapeutique antituberculeuse.

La tuberculose pulmonaire doit être traitée par les antibiotiques actuellement utilisés (streptomycine, I.N.H., P.A.S., cyclosérine, etc...) comme chez le sujet non diabétique. Ces produits sont généralement très bien tolérés par le diabétique. Ce traitement, moyennant beaucoup de rigueur dans la posologie et beaucoup de régularité dans l'administration réalise d'abord, en quelques semaines, la négativation des bacilloscopies, puis, ensuite, la régression radiologique s'amorce. Le traitement doit être poursuivi au moins huit mois. En fait cette durée varie avec la vitesse avec laquelle s'opère le nettoyage radiologique et l'arrêt du traitement ne doit être décidé que lorsqu'on est certain de façon formelle d'avoir affaire à des images résiduelles parfaitement stables.

La collapsothérapie pulmonaire médicale ou chirurgicale , le pneumopéritoine, peuvent dans certains cas constituer d'excellents adjuvants.

Les exérèses chirurgicales (lobectomie, pneumonectomie, résection segmentaire) ne sont pas plus contre-indiquées chez un diabétique équilibré que chez un sujet normal, suivant les indications éventuelles.

Actuellement la mortalité par tuberculose chez le diabétique est pratiquement nulle. Pourtant, la connaissance du potentiel évolutif redoutable de ces tuberculoses et de la faiblesse propre au terrain doit inciter :

- d'abord à promouvoir le dépistage systématique fréquent de la tuberculose pulmonaire chez le diabétique
- ensuite, à veiller à l'isolement des sujets tuberculeux dépistés en collectivité diabétique
- enfin, quand la tuberculose est déclarée, à frapper vite et fort.

La précocité et l'énergie du traitement conditionnent son succès : l'association triple streptomycine, I N H, P A S , doit être immédiatement instituée. Elle sera scrupuleusement suivie et administrée pendant toute la durée de l'évolution, et poursuivie assez longtemps pour réduire au minimum possible le risque d'une rechute éventuelle toujours possible.

CONCLUSIONS

-:-

Nous avons examiné deux des principales complications qui viennent émailler l'évolution d'un diabète : les complications artérielles et les complications respiratoires.

En ce qui concerne les complications artérielles, un certain nombre de notions se dégagent des conditions d'apparition de ces lésions dégénératives :

- . le rôle capital de la durée d'évolution,
- . le rôle du vieillissement prématuré,
- . l'importance des troubles du métabolisme des lipides.

D'autre part les études statistiques de Pavel et Coll. montrent qu'il existe une proportion double d'artéritiques chez les diabétiques insulinisés par rapport aux diabétiques traités par le simple régime ou les hypoglycémifiants. L'insuline a donc une action vaso-nocive propre.

Cette action athérogène de l'insuline paraît plus grande dans le diabète héréditaire, particulièrement chez les obèses du sexe masculin.

La prophylaxie de l'artérite demande donc de diminuer autant que possible la dose d'in-

suline, par un régime modérément riche en hydrates de carbone et par l'utilisation des insulines retard et la médication sulfamidée orale, quand cela s'avère possible.

La seule règle pratique éprouvée, qui réalise la seule façon connue de diminuer la fréquence des lésions dégénératives chez les diabétiques, consiste donc à exiger un contrôle régulier et rigoureux de leur diabète.

Les affections pulmonaires ont considérablement diminué, elles, depuis l'insuline et l'antibiothérapie. Dans l'ensemble, correctement traitées, leur pronostic est favorable.

Le fait important est que le risque de tuberculisation est 3 fois plus élevé chez le diabétique que chez le non diabétique, toutes choses étant égales par ailleurs. Le rendement du dépistage systématique de la tuberculose est d'environ 4,5 p. cent chez les diabétiques alors qu'il n'est que de 1 à 1,5 p. cent dans l'ensemble de la population qui y est soumise. Le rapport de fréquence est encore de 1 à 3 entre les diabètes sans dénutrition et les diabètes avec dénutrition.

Le taux actuel de mortalité par tuberculose, chez les diabétiques tuberculeux, varie de 1 à 4 p. cent selon les statistiques.

On peut dire que les antibiotiques ont à peu près égalisé les chances du diabétique et du non diabétique devant la maladie.

Dépistage précoce, prophylaxie énergique et traitement précoce et énergique, suffisamment longtemps poursuivie, ce sont là les mots clefs du problème actuel de la tuberculose pulmonaire chez les diabétiques.

Il faut, enfin, garder en mémoire que le

.. succès du traitement antituberculeux est conditionné par un bon "désucrage" thérapeutique avant, pendant et après le traitement antibacillaire.

-:-

Vu :	Vu :
Le Président :	Le Doyen :
Signé : de GENNES	Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : J.H.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

AUBERTIN

L'insuline
I vol. Doin, Paris 1936

Le diabète
Journ. Med. Bordeaux 1956
113, 118, I 133

BOULIN R.

Le diabète sucré
E M C IO 508

Les complications artérielles du
diabète

BOULIN et BOUR

La tuberculose des diabétiques
Revue Med. Fr. 87 56 N° IO
569-577

BOUR J.

Tuberculose pulm. et diabète
Semaine Hôp. Paris 82 1956 N° 74
3 963-3 964

DARNAUD

Le diabète
I vol. Presses Universitaires de
France 1952

DEUIL R.

Le traitement du diabète par les hypo-
glycémifiants oraux

Rev. Prat. IX 28-I-II-59 p. 2985

DONZELOT ET KAUFMANN

Maroc Méd. 1953 N° 335 - 401

DUFF St. et Mac MILLAN

S C J Exp. Med. 1959 N° 96 - 611

FERROIR M.S.

Soc. Méd. Fr. de Gastro. Ent.

6 - 6 - 53

GENNES L. (de)

Maladies des glandes endocrines

Paris Flammarion

GOODBY H.K.

Acta Medica Scandinavia

1943 125 364

JOSLIN

Diabètes mellitus

Lea et Fibiger. Philadelphie

MERCKLEN F.P.

Traitement du diabète sucré

Traité méd. T IX Masson Edit. Paris

1955

PAVEL J., CEANSU G., MIHALACHE N., PAVEL D.

Mode d'action de la médication utili-
sée au cours de l'artérite diabétique

Méd. Int. Bucarest 1957 N° 9 1397

MARVIN SIEPERSTEIN

Am. J. of Med.

1959 Vol. 26 N° 5

PAVEL J.

Le régime des diabétiques
La Presse Méd. 1960 N° 7

MASCOVIVI Et. et KLINICKESKAIA

Medezine 1958 N° 10 76

UHRY P.

Traitement du diabète, Conseils
pratiques
I vol. Masson Paris 1956

VAGUE J.

Pathologie et Biologie 1937
N° 5 Page 1629

